

Process for preparing mechanically stable, well disintegrating tablets from small active agent containing solid forms**Patent number:** EP0525389**Publication date:** 1993-02-03**Inventor:** NUERNBERG EBERHARD PROF DR (DE); SEILLER ERHARD DR (DE); KUEHN BERND (DE)**Applicant:** MERZ & CO GMBH & CO (DE)**Classification:**- **international:** A61K9/14; A61K9/20- **european:** A61K9/20P; A61K9/50H6B; A61K9/50H6F2;
A61K9/50K2**Application number:** EP19920110706 19920625**Priority number(s):** DE19914122217 19910704**Also published as:**

-  US5288501 (A1)
-  JP5200099 (A)
-  EP0525389 (A3)
-  DE4122217 (A1)
-  EP0525389 (B1)

IS AND enclosed

Cited documents:

-  EP0468247
-  EP0347748
-  EP0255725
-  JP62048618

Report a data error here

Abstract not available for EP0525389

Abstract of correspondent: **US5288501**

The application discloses a process for the manufacture of mechanically-stable, readily-disintegratable tablets made of small preformed, preferably rounded, particles or pellets containing a high percentage of active ingredient in which-prior to compression-the particles are coated with an aqueous or aqueous/organic suspension containing water-soluble polyvinyl alcohol having an ester content of 19.4 to 6.7%, a disintegrant, and finely-divided cellulose, the remainder being excipients such as additional colloids, adjuvants, dyes, and/or flavors and the suspending liquid, and dried, the stable but readily-friable tablet product thus-produced, and a method of delivering an active ingredient by the employment of such a tablet for oral ingestion.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

This Page Blank (uspto)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 525 389 A2**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **92110706.6**

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 9/20, A61K 9/14**

⑭ Anmeldetag: **25.06.92**

⑯ Priorität: **04.07.91 DE 4122217**

⑰ Anmelder: **Merz & Co. GmbH & Co.**
Eckenheimer Landstrasse 100-104
W-6000 Frankfurt/M. 1(DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.02.93 Patentblatt 93/05

⑲ Erfinder: **Nürnberg, Eberhard, Prof. Dr.**
Ruhsteinweg 18
W-8525 Uttenreuth/Weiher(DE)
Erfinder: **Seiller, Erhard, Dr.**
Mozartstrasse 12a
W-6369 Nidderau 1(DE)
Erfinder: **Kühn, Bernd**
Am Europakanal 14
W-8520 Erlangen/Büchenbach(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC
NL PT SE

⑳ Vertreter: **Wolff, Hans Joachim, Dr.jur.**
Dipl.-Chem. et al
Bell, Wolff & Bell Rechtsanwälte Postfach 80
01 40 Adelonstrasse 58
W-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

㉑ Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler, gut zerfallender Komprime aus kleinen wirkstoffhaltigen Formkörpern.

㉒ Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler, gut zerfallender Komprime aus gegebenenfalls ausgerundeten kleinen wirkstoffhaltigen Formkörpern mit hohem Wirkstoffgehalt, bei dem die Formkörper vor dem Verpressen mit einem in Form einer wäßrigen Suspension, enthaltend wasserlöslichen Polyvinylalkohol mit einem Estergehalt von 19,4 bis 6,7 %, ein Sprengmittel, Cellulose sowie gegebenenfalls weitere Kolloide, Hilfs-, Farb- und/oder Aromastoffe, aufgetragenen Überzug versehen, getrocknet und dann zu den Komprimaten verpreßt werden.

EP 0 525 389 A2

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Komprimaten gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

Um pharmazeutische Wirkstoffe aus Arzneimittel-Konfektionierungen kontinuierlich über einen größeren Zeitraum freizusetzen, sind bereits mehrere Methoden vorgeschlagen worden. Eine solche Methode besteht 5 darin, aus dem Wirkstoff und einem geeigneten, physiologisch akzeptablen Trägermaterial, wie beispielsweise wasserunlöslichen Kolloiden, denen auch wasserlösliche oder in Wasser quellbare Kolloide zugesetzt sein können, eine Mischung herzustellen, zu Strängen mit einem Durchmesser von 0,5 bis 3 mm zu extrudieren und danach diese Stränge zu zylindrischen Formkörpern von 1 bis 3 mm Länge zu zerteilen und gegebenenfalls zu runden. Eine andere Methode besteht darin, ein physiologisch geeignetes Träger-10 material in Form von Pellets oder Kugelchen mit dem Wirkstoff zu tränken oder damit zu überziehen.

Es wurde nun gefunden, daß beim Verpressen solcher Formkörper zu Komprimaten unerwartete Schwierigkeiten auftreten. Erfolgt das Verpressen mit relativ niedriger Preßkraft, so zerfallen die Komprimate in Flüssigkeit zwar leicht wieder in die einzelnen Formkörper, sie weisen jedoch nur geringe mechanische Stabilität und Abriebfestigkeit auf und können bei der weiteren Verarbeitung, wie beispielsweise beim 15 Abfüllen in Blisterpackungen oder beim Transport in anderen Behältnissen Beschädigungen erfahren. Wendet man beim Verpressen höhere Preßkräfte an, die zu mechanisch stabilen Komprimaten führen, so beobachtet man einen wesentlich verzögerten Zerfall, so daß das Komprimat pharmakokinetisch andere Eigenschaften als der Formkörper selbst aufweist.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Komprimaten aus wirkstoffhaltigen 20 kleinen Formkörpern, bei denen diese Komprimate rasch wieder in die Formkörper zerfallen. Bei der Lösung dieser Aufgabe sollte eine Tablette gewonnen werden, die eine hinreichende Abriebfestigkeit (Friabilität) aufweist und die Freisetzungseigenschaften des Wirkstoffs aus den Formkörpern nur unwesentlich verändert. Es wurde überraschend gefunden, daß diese Aufgabe dadurch gelöst werden kann, daß die kleindimensionierten Formkörper mit einem Überzug aus folgenden Komponenten versehen werden:

- 25 - wasserlöslicher Polyvinylalkohol mit einem Estergehalt (Polyvinylacetat) von 19,4 bis 6,7 %
- Sprengmittel
- Cellulose
- gegebenenfalls weiteren Kolloiden, Hilfs-, Farb- und/oder Aromastoffen.

Diese Komponenten werden in Form einer wäßrigen oder wäßrig-organischen Suspension, die 0,1 bis 30 20, vorzugsweise 4-7 Gew.-% Polyvinylalkohol, 0,1 bis 20, vorzugsweise 4-7 Gew.-% Sprengmittel, 0,1 bis 20, vorzugsweise 4-7 Gew.-% Cellulose, 0-20 Gew.-% Kolloide, 0-20 Gew.-% Hilfsstoffe, 0-5 Gew.-% Farbstoffe und/oder 0-20 Gew.-% Aromastoffe enthält, auf die Formkörper nach bekannten Verfahrensweisen aufgetragen. Der Auftrag kann beispielsweise in mehreren Schritten durch Aufsprühen in einem Dragierkessel mit zwischengeschalteten Trocknungsschritten oder auch durch kontinuierliches Besprühen 35 und anschließendes Trocknen erfolgen. Bei der Wahl der Temperatur der Zuluft für die Trocknung ist gegebenenfalls auf die Temperaturempfindlichkeit des Wirkstoffs Rücksicht zu nehmen. Die Überzugschicht soll so stark sein, daß sie 1-60 Gew.-%, bezogen auf die überzogenen Formkörper, beträgt.

Die überzogenen Formkörper können dann nach bekannten Verfahren, beispielsweise auf einer Exzenter- oder Rundläuferpresse, zu Komprimaten mit dem gewünschten Wirkstoffgehalt verpreßt werden. 40 Die anzuwendenden Preßkräfte liegen zwischen 2 und 20 kN bzw. zwischen 2 und 10 kN, vorzugsweise 3 bis 5 kN. Die erhaltenen Komprimate haben eine ausreichende Bruch- und Abriebfestigkeit und zerfallen in Wasser sehr schnell, nämlich in 5 bis 300 s, vorzugsweise 15 bis 60 s, wieder in die ursprünglichen Formkörper. Die pharmakokinetischen Eigenschaften entsprechen damit denjenigen der verwendeten Formkörper und denjenigen von Hartkapseln, die mit den gleichen Formkörpern gefüllt sind.

45 Charakteristisch für das erfindungsgemäße Verfahren ist, daß die auf die Formkörper aufgetragenen Überzüge nicht eine völlig glatte, sondern elektronenmikroskopisch gut erkennbar rauhe Oberfläche besitzen. Dadurch wird eine gute Verhakung der einzelnen Teilchen nach dem Verpressen zu Komprimaten mit niedrigen Preßkräften bewirkt.

Die erhaltenen Komprimate können, falls dies gewünscht wird, ihrerseits mit einem Überzug versehen 50 werden. Dieser kann aus einer filmbildenden Substanz, gegebenenfalls unter Zusatz von Weichmachern, Gleitmitteln sowie weiteren Hilfsstoffen, wie Pigmenten, Zucker oder anderen Süßstoffen, Farb- und/oder Aromastoffen bestehen.

Als erfindungsgemäß einzusetzendes Sprengmittel kommt insbesondere quervernetztes Polyvinylpyrrolidon in Betracht. Die Cellulose wird vorzugsweise in Form von Cellulosepulver und/oder mikrokristalliner 55 Cellulose eingesetzt. Als fakultativ verwendbare weitere Kolloide kommen insbesondere schwerlösliche Polymethylmethacrylsäureester oder Macrogol, wie beispielsweise Macrogol 6000, in Betracht.

Als Hilfsstoffe können schwerlösliche Polymersubstanzen, wie Ethylcellulose, Celluloseacetat oder Polyvinylacetat mit kationischen Ammoniumgruppen, und magensaftresistente Substanzen, wie anionische

Polymethacrylsäureester, Celluloseacetphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, eingesetzt werden.

Die gegebenenfalls zusätzlich einzusetzenden Farb- und Aromastoffe sind dem Fachmann bekannt. Die Auswahl bestimmter Stoffe hängt von dem gewünschten Ergebnis ab und liegt im Bereich des Wissens des 5 Fachmanns.

Beispiel 1

A. Es werden zunächst Extrusionspellets folgender Rezeptur hergestellt:

10

15	Ibuprofen Polymethacrylsäureester mit kationischen Ammoniumgruppen (Eudragit RS 30D), berechnet als Festsubstanz	67,2 g	84%
	Triacetin	8,0 g	10%
	Na-Carboxymethylcellulose	0,8 g	1%
	Gesamtfeuchtgehalt	4,0 g	5%
			23%

20

Die Extrusion der feuchten Mischung erfolgte in einem Walzengranulator. Die erhaltenen zylindrischen Formkörper wurden anschließend sofort ausgerundet und gut getrocknet.

B. Überzugssuspension

25

Eine Suspension wird unter kräftigem Rühren aus den folgenden Komponenten hergestellt:

30

Polyvinylalkohol (Mowiol 4-88)	4,6 %
Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt (Crosppovidone, Kollidon CL)	7 %
Cellulosepulver (Vitacel M 80 K)	6,8 %
Bananenaromapulver	1,4 %
Macrogol 6.000	0,2 %
Wasser	80 %

35

C. Herstellung der überzogenen Formkörper

680 g der nach A. hergestellten Formkörper werden in einem Dragierkessel in mehreren Schritten durch Aufsprühen mit einer Suspension gemäß B., deren Gehalt an Trockensubstanz 120 g beträgt, überzogen.

40

Auf eine sorgfältige Trocknung zwischen den einzelnen Aufträgen ist zu achten.

D. Tablettierung

45

Aus den gemäß C. hergestellten, gut getrockneten überzogenen Formkörper werden auf einer Exzenter- oder Rundläuferpresse Komprimate mit einem Wirkstoffgehalt von 500 mg, entsprechend 700-750 mg überzogener Extrusionspellets, unter Anwendung einer Preßkraft von 3-3,5 kN verpreßt.

Beispiel 2

50

A. Es werden Extrusionspellets folgender Rezeptur hergestellt:

55

Paracetamol, feinkrist.	70%	350 g
Avicel RC 581	20%	100 g
Avicel CL 611	10%	50 g
Wasser, demin.	Zuschlag 35%	173 g

Die angefeuchtete Pulvermischung wird mittels Walzengranulator zu zylinderförmigen Pellets von 1,2 mm Durchmesser und 3-4 mm Länge verarbeitet. Diese Pellets werden im noch feuchten Zustand sofort ausgerundet und gut getrocknet.

5 B. Überzugssuspension

Eine Suspension wird unter kräftigem Rühren aus folgenden Komponenten hergestellt:

10	Polyvinylalkohol (Mowiol 3-83) Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt (Polyplasdone XL) Cellulosepulver (Elcema P 050) Natriumcyclamat Wasser, demin.	4,5% 5,2% 5,1% 0,2% 85,0%	16,6 g 19,2 g 18,9 g 0,8 g 314,5 g
----	--	---------------------------------------	--

15

C. Herstellung der überzogenen Formkörper

500 g der nach A. hergestellten Pellets werden in einer Wirbelschichtapparatur (Aeromatic STREA 1) 20 durch Aufsprühen der Suspension nach B., deren Gehalt an Trockensubstanz 55,5 g beträgt (entsprechend einem Gehalt von 15% an Trockensubstanz) überzogen. Der Anteil des Überzugs an der Pelletgesamtmasse beträgt damit ca. 10 %. Anschließend werden als Endschicht 0,5% (berechnet auf die Gesamtpelletmasse) Macrogol 6000 aus wässriger Lösung aufgesprührt.

Die erhaltenen Pellets haben einen Wirkstoffgehalt von ca. 63 %.

25

C. Tablettierung

Aus den gemäß C. hergestellten, gut getrockneten überzogenen Formkörpern werden auf einer Exzenter- oder Rundläuferpresse Komprimate mit einem Wirkstoffgehalt von 500 mg, entsprechend 750 bis 30 800 mg überzogener Extrusionspellets, mit Preßwerkzeugen 9 x 15 mm unter Anwendung einer Preßkraft von 3,0 bis 4,0 KN verpreßt.

Beispiel 3

35 A. Herstellung wirkstoffhaltiger Pelletkerne

In einem Dragierkessel werden 1000 g Nonpareilles mit einem Durchmesser von 0,7 bis 0,9 mm vorgelegt und mittels Tauchrohr auf eine Temperatur von 50 °C erwärmt. Auf die im Kessel rollierenden Kerne wird mit einer Zweistoffdüse eine Wirkstofflösung folgender Rezeptur eingesprührt:

40

1-Ephedrinhydrochlorid Wasser, demin.	24 % 76 %	330 g 1045 g
--	--------------	-----------------

45 Das Einsprühen der Lösung erfolgt intermittierend bei gleichzeitiger intensiver Trocknung. Es werden so Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von 25% erhalten.

B. Überzugssuspension

50 Eine Suspension wird unter kräftigem Rühren aus den folgenden Komponenten hergestellt:

55

5.	Polyvinylalkohol (Mowiol 4-88)	6,6%	110,0 g
	Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt	6,0%	100,0 g
	mikrokrist. Cellulose (Avicel PH 101)	6,0%	100,0 g
	Zitronenaroma	0,98%	16,3 g
	Saccharin-Natrium	0,40%	6,7 g
	Indigotinblau	0,01%	0,16 g
	L-Gelb	0,01%	0,16 g
10	Wasser, dmin.	80,0 %	1333,0 g

C. Herstellung der überzogenen Formkörper

1330 g der nach A. hergestellten wirkstoffhaltigen Pellets werden in einer Wirbelschichtapparatur (Aeromatic STREA 1 mit Wurster-Einsatz) durch Aufsprühen der Suspension nach B., deren Gehalt an Trockensubstanz 333,3 g beträgt (entsprechend einem Feststoffgehalt von 20%), überzogen. Ein Überfeuchten der Pellets ist zu vermeiden und ggf. intermittierend zu sprühen. Die Pellets werden gut nachgetrocknet und anschließend mit einer Lösung von 0,5% Macrogol 6000 (berechnet auf die Gesamtmasse) in demin. Wasser besprührt.

20 Es werden Pellets mit einem Wirkstoffgehalt von ca. 20% und einem Überzugsanteil von 20% (berechnet jeweils auf die Gesamtmasse) erhalten.

D. Tablettierung

25 Aus den gemäß C. hergestellten, gut getrockneten überzogenen Formkörpern werden auf einer Exzenter- oder Rundläuferpresse Komprimate mit einem Wirkstoffgehalt von 50,0 mg, entsprechend 250-300 mg überzogener wirkstoffhaltiger Nonpareilles, mit Preßwerkzeugen von 10 mm Durchmesser unter Anwendung einer Preßkraft von 2,3 bis 3,0 KN verpreßt.

30 Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler, gut zerfallender Komprimate aus gegebenenfalls ausgerundeten wirkstoffhaltigen kleinen Formkörpern, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Formkörper eine wäßrige oder wäßrig-organische Suspension, bestehend aus
 - 35 a) wasserlöslichem Polyvinylalkohol mit einem Estergehalt (Polyvinylacetat) von 19,4 bis 6,7 %,
 - b) einem Sprengmittel,
 - c) Cellulose,
 - d) gegebenenfalls weiteren Kolloiden, Hilfsstoffen sowie Farbstoffen und/oder Aromastoffen
 aufgetragen wird, die überzogenen Formkörper getrocknet und dann zu Komprimaten verpreßt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprengmittel quervernetztes Polyvinylpyrrolidon verwendet wird.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Cellulose in Form von Cellulosepulver und/oder mikrokristalliner Cellulose verwendet wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Suspension 0,1 bis 20 Gew.-% Polyvinylalkohol, 0,1-20 Gew.-% Sprengmittel, 0,1-20 Gew.-% Cellulose, 0-20 Gew.-% Aroma- und/oder Farbstoffe sowie 0-20 Gew.-% andere Kolloide und/oder andere Hilfsstoffe enthält und die Gesamtmenge der Inhaltsstoffe der Suspension 1-40, vorzugsweise 15-25 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Suspension, beträgt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Polyvinylalkohol, Sprengmittel und Cellulose jeweils in Mengen von 4-7 Gew.-% in der Suspension enthalten sind.
- 55 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Kolloide schwerlösliche Polymethylmethacrylsäureester oder Macrogol, insbesondere Macrogol 6000, verwendet werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe magensaftresistente, filmbildende Substanzen, wie anionische Polymethacrylsäureester, Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat verwendet werden.

5 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoffe schwerlösliche Polymersubstanzen, wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Polyvinylacetat oder Polymethacrylsäureester mit kationischen Ammoniumgruppen verwendet werden.

10 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der aufgebrachte Überzug der Formkörper 1 bis 60 Gew.-%, bezogen auf den überzogenen Formkörper, beträgt.

15 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die getrockneten Formkörper unter Anwendung eines Druckes von 2 bis 10, vorzugsweise 2,5 bis 5 und insbesondere bevorzugt 3 bis 3,5 kN, vorzugsweise auf einer Exzenter- oder Rundläuferpresse zu Komprimaten verpreßt werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Komprimate mit einem Überzug aus einer filmbildenden Substanz, die gegebenenfalls Pigmente, Zucker oder andere Süßstoffe, Farbstoff, Aromastoffe, Gleitmittel und/oder Weichmacher enthält, versehen werden.

20



25

30

35



40

45

50

55



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 525 389 A3**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: **92110706.6**

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 9/20, A61K 9/14**

⑭ Anmeldetag: **25.06.92**

⑯ Priorität: **04.07.91 DE 4122217**

⑰ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.02.93 Patentblatt 93/05

⑱ Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC
NL PT SE**

⑲ Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **08.12.93 Patentblatt 93/49**

⑳ Anmelder: **Merz & Co. GmbH & Co.
Eckenheimer Landstrasse 100-104
D-60318 Frankfurt(DE)**

㉑ Erfinder: **Nürnberg, Eberhard, Prof. Dr.
Ruhsteinweg 18
W-8525 Uttenreuth/Weiher(DE)**
Erfinder: **Seiller, Erhard, Dr.
Mozartstrasse 12a
W-6369 Nidderau 1(DE)**
Erfinder: **Kühn, Bernd
Am Europakanal 14
W-8520 Erlangen/Büchenbach(DE)**

㉒ Vertreter: **Wolff, Hans Joachim, Dr.jur.
Dipl.-Chem. et al
BEIL, WOLFF & BEIL,
Rechtsanwälte,
Postfach 80 01 40
D-65901 Frankfurt am Main (DE)**

㉓ Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler, gut zerfallender Komprime aus kleinen wirkstoffhaltigen Formkörpern.

㉔ Verfahren zur Herstellung mechanisch stabiler, gut zerfallender Komprime aus gegebenenfalls ausgerundeten kleinen wirkstoffhaltigen Formkörpern mit hohem Wirkstoffgehalt, bei dem die Formkörper vor dem Verpressen mit einem in Form einer wäßrigen Suspension, enthaltend wasserlöslichen Polyvinylalkohol mit einem Estergehalt von 19,4 bis 6,7 %, ein Sprengmittel, Cellulose sowie gegebenenfalls weitere Kolloide, Hilfs-, Farb- und/oder Aromastoffe, aufgetragenen Überzug versehen, getrocknet und dann zu den Komprimaten verpreßt werden.

EP 0 525 389 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 11 0706

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrieb Anspruch			
P, X	EP-A-0 468 247 (MERZ & CO. GMBH & CO.) * das ganze Dokument * ---	1-11	A61K9/20 A61K9/14		
A	EP-A-0 347 748 (ABBOTT LABORATORIES) * das ganze Dokument * ---	1-11			
A	EP-A-0 255 725 (EISAI CO., LTD.) * das ganze Dokument * ---	1-11			
A	DATABASE WPI Week 8714, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 87-099083 & JP-A-62 048 618 (ZERIA SHINYAKU KOGY) 3. März 1987 * Zusammenfassung * -----	1-11			
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)		
			A61K		
Der vorliegende Recherchebericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchierort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 15 SEPTEMBER 1993	Prüfer BENZ K.F.			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				